

藿香正气口服制剂治疗胃肠功能紊乱的循证评价

曹苗苗^{1*}, 门 鹏^{1,2#}, 温 剑¹, 刘 丽¹, 杨毅恒^{1,2,3#}, 赵荣生^{1,2,3} (1. 北京大学第三医院药剂科, 北京 100191; 2. 北京大学医学部药物评价中心, 北京 100191; 3. 北京市药学质量控制和改进中心, 北京 100191)

中图分类号 R932

文献标志码 A

文章编号 1672-2124(2021)05-0600-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2021.05.020

摘要 目的:基于循证药学的方法,评价藿香正气口服制剂治疗胃肠功能紊乱的临床证据,为临床治疗和决策者提供循证依据。方法:计算机检索 PubMed、the Cochrane Library、SinoMed、中国知网和万方数据库等数据库,收集藿香正气口服制剂治疗胃肠功能紊乱的系统评价/荟萃分析(Meta分析)(藿香正气口服制剂组为藿香正气口服制剂单药或联合其他药物治疗,对照组为安慰剂或其他阳性对照药物治疗),由2名研究者根据纳入与排除标准筛选文献、提取资料及评价质量后对结果进行综合分析。结果:共纳入4篇系统评价/Meta分析,多系统评价评估问卷(assessment of multiple systematic reviews,AMSTAR)平均分为6.3分。分析结果显示,藿香正气口服制剂可显著提高胃肠型感冒的临床有效率,在改善恶寒、发热和肠鸣腹泻方面的效果均显著优于西药;藿香正气口服制剂联合常规治疗或联合诺氟沙星治疗均可显著提高急性胃肠炎的总有效率,在改善发热、呕吐方面的效果显著优于单独应用常规治疗或诺氟沙星治疗,藿香正气口服制剂与诺氟沙星联合应用可显著改善腹痛、腹泻症状;藿香正气口服制剂对功能性消化不良的有效性多与潘立酮(或联合吉法酯)相当。安全性数据有限,结果显示,与对照组相比,藿香正气口服制剂组的不良反应发生率未显著增加。结论:藿香正气口服制剂治疗胃肠功能紊乱具有良好的有效性和安全性,特别是其与西医常规治疗联合应用时。但上述结果需要进一步开展高质量的临床研究加以验证。

关键词 藿香正气口服制剂;循证评价;胃肠功能紊乱;胃肠型感冒;急性胃肠炎;功能性消化不良;有效性;安全性

Evidence-Based Evaluation on Huoxiang Zhengqi Oral Preparation in the Treatment of Gastrointestinal Dysfunction

CAO Miaomiao¹, MEN Peng^{1,2}, WEN Jian¹, LIU Li¹, YANG Yiheng^{1,2,3}, ZHAO Rongsheng^{1,2,3} (1. Dept. of Pharmacy, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China; 2. Peking University Health Science Center's Institute for Drug Evaluation, Beijing 100191, China; 3. Beijing Center for Pharmaceutical Quality Control and Improvement, Beijing 100191, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:**To evaluate the clinical evidence of Huoxiang Zhengqi oral preparation in the treatment of gastrointestinal dysfunction based on evidence-based pharmacy, so as to provide evidence-based evidence for clinical treatment and decision makers. **METHODS:**Systematic review/Meta-analysis on Huoxiang Zhengqi oral preparation in the treatment of gastrointestinal dysfunction(the Huoxiang Zhengqi oral preparation group was given Huoxiang Zhengqi oral preparation alone or in combination with other drugs, while the control group was given placebo or other positive control drugs)were collected after retrieving PubMed, the Cochrane Library, SinoMed, CNKI and Wanfang database, two researchers performed comprehensive analysis after literature screening, data extracting and quality evaluation according to the inclusion and exclusion criteria. **RESULTS:**Totally 4 pieces of systematic review/Meta-analysis were involved, with the average score of assessment of multiple systematic reviews(AMSTAR)was 6.3 points. Results of analysis indicated that the Huoxiang Zhengqi oral preparation can significantly improve the clinical effective rate in the treatment of gastrointestinal cold, which also had significantly better effect than western medicine in improving chills, fever and bowel diarrhea; Huoxiang Zhengqi oral preparation combined with conventional treatment or combined with norfloxacin can significantly improve the total effective rate in the treatment of acute gastroenteritis, which had significantly better effect in improving fever and vomiting than that of conventional treatment or norfloxacin alone, the combined application of Huoxiang Zhengqi oral preparation and norfloxacin can significantly improve the symptoms of abdominal pain and diarrhea; the effectiveness of Huoxiang Zhengqi oral preparation on functional dyspepsia was equivalent to domperidone(or combined with gefaxacin). Due to the limited safety data, the results show that compared with the control group, the incidence of adverse drug reactions in the Huoxiang Zhengqi oral preparation group did not increase significantly. **CONCLUSIONS:**Huoxiang Zhengqi oral preparation has good effectiveness and safety in the

* 药师。研究方向:中药学。E-mail:c_mmgrace@163.com

通信作者 1:主任药师。研究方向:药事管理与中药临床药学、药物评价。E-mail:yiheng_y@163.com

通信作者 2:主管药师。研究方向:药物评价。E-mail:pengmen@bjmu.edu.cn

treatment of gastrointestinal dysfunction, especially in combination with western conventional therapy. While the above result still need to be validated by additional high-quality clinical researches.

KEYWORDS Huoxiang Zhengqi oral preparation; Evidence-based evaluation; Gastrointestinal dysfunction; Gastrointestinal cold; Acute gastroenteritis; Functional dyspepsia; Effectiveness; Safety

胃肠型感冒、急性胃肠炎和功能性消化不良是以胃肠功能紊乱为主的消化系统疾病^[1-3]。中医认为,胃肠型感冒是由风、寒、暑、湿等外邪侵袭肌表和消化系统导致的以恶心或呕吐、腹泻、恶寒或恶风、发热为主要症状的病证,主要是由病毒感染引起的胃肠功能紊乱^[1];急性胃肠炎主要表现为发热、呕吐、腹痛、恶心和腹泻等^[2];功能性消化不良具有上腹胀、腹痛、嗝气和早饱等可反复或持续发作的症状^[3]。藿香正气口服制剂(软胶囊、丸、片、颗粒、滴丸、水和口服液)在临床主要应用于胃肠功能紊乱(胃肠型感冒、急性胃肠炎和功能性消化不良)^[4],其原方藿香正气散出自《太平惠民和剂局方》。藿香正气口服制剂功善解表化湿、理气和中,用于外感风寒、内伤饮食、头痛呕吐、胸膈满闷等症^[5]。西医疗疗胃肠功能紊乱以对症治疗为主,如抗感染、抗病毒、纠正电解质紊乱和促胃肠动力等,但存在一定局限性,且不良反应风险较高。传统中医药治疗胃肠功能紊乱有悠久的历史,但是由于缺乏高质量研究,有效性文献记载不足,因此尚无定论^[6]。传统中医药在一些领域的优势在国内乃至国际得到了认可。而藿香正气口服制剂治疗胃肠功能紊乱的显著作用在防治新型冠状病毒肺炎(COVID-19)中凸显^[7-8];对于以消化道症状(腹泻、恶心和呕吐等)为首发表现而无呼吸系统症状的 COVID-19 患者,首推藿香正气口服制剂^[9]。但中药引发的不良反应日益凸显,中药的安全性问题亟待重视^[10-11]。因此,本研究通过整理分析藿香正气口服制剂治疗胃肠功能紊乱的系统评价,得到其安全性和有效性的循证学证据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

根据 PICOS 原则确定纳入与排除标准。(1)研究对象(population,P):各种原因引起的胃肠功能紊乱患者,包括胃肠型感冒、急性胃肠炎和功能性消化不良等。(2)干预组(intervention,I):藿香正气口服制剂单药或联合其他药物。(3)对照组(comparison,C):安慰剂或其他阳性对照药物。(4)结局指标(outcomes,O):①有效性:包括临床总有效率和具体症状的缓解时间;②安全性:不良反应发生率。(5)研究类型(study design,S):系统评价/Meta 分析。(6)排除标准:会议摘要;重复研究;单个随机对照试验(randomized controlled trial,RCT);藿香正气为非主要对象的研究。

1.2 文献检索策略

检索 PubMed、the Cochrane Library、SinoMed、中国知网和万方等数据库。英文检索词包括“Huo xiang zheng qi”“systematic reviews”和“meta-analyses”;中文检索词包括“藿香正气”“系统评价”“Meta 分析”“荟萃分析”和“循证”。检索时限为建库至 2020 年 10 月。

1.3 文献筛选、资料和数据提取

2 位研究者根据制定的筛选标准独立筛选文献、提取资料

并交叉核对,如遇分歧,通过讨论或咨询第 3 位研究者解决。提取的资料和数据包括:发表年份、患者人群、干预措施、对照措施、研究类型、研究个数、研究患者总例数、结局指标和定量分析类型^[12]。

1.4 质量评价

系统评价/Meta 分析的质量采用多系统评价评估问卷(assessment of multiple systematic reviews,AMSTAR)^[13]加以评价。2 位评价者独立评价,如遇分歧,通过讨论或咨询第 3 位评价者解决,质量评价结果由对应的量表汇总得出。

1.5 数据分析

定性分析纳入的系统评价/Meta 分析,提取合并临床结局指标的效应量,95%置信区间(CI)和 P 值等^[12,14]。分类归纳证据信息,定性分析得出结论。

2 结果

2.1 文献筛选流程与结果

根据检索策略,筛选得到文献 38 篇;初步查重筛选得到文献 23 篇;提取标题和摘要部分,并通读整篇文献,得到 4 篇系统评价/Meta 分析,见图 1。

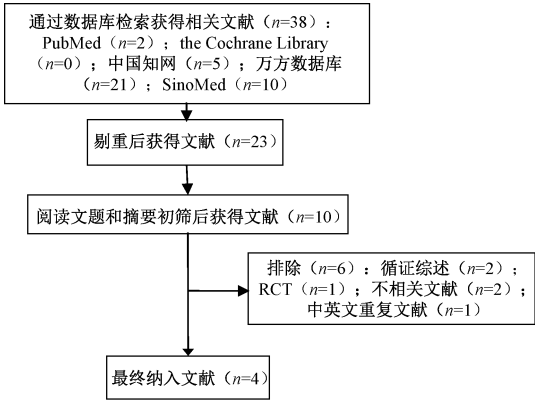


图 1 文献筛选流程与结果

Fig 1 Process and results of literature screening

2.2 纳入文献的基本特征

4 篇系统评价/Meta 分析^[15-18]的基本特征见表 1。

2.3 纳入文献的质量评价

质量评价结果通过 AMSTAR 量表工具实现,纳入的 4 篇文献^[15-18]总体质量中等,平均分为 6.3 分,见表 2。

2.4 文献证据梳理

2.4.1 有效性:(1)1 篇治疗胃肠型感冒的 Meta 分析^[16]中,藿香正气口服制剂与单独应用西药的比较,涉及临床有效率和恶寒、发热、肠鸣腹泻和咽痛咽痒等症候缓解率;藿香正气口服制剂联合常规治疗与常规治疗的比较,涉及临床有效率。(2)治疗急性胃肠炎的 2 篇 Meta 分析^[15,17]中,藿香正气口服制剂联合诺氟沙星与单独应用诺氟沙星的比较,涉及总有效率、临床症状(包括腹痛、腹泻、发热和呕吐)改善时间;藿香

表1 纳入的4篇系统评价/Meta分析的基本特征

Tab 1 Basic characteristics of the included 4 pieces of systematic review/Meta-analysis

文献	患者人群	干预措施 vs. 对照措施	纳入研究类型	纳入研究数/个	纳入研究患者数/例		结局指标
					藿香正气口服制剂组	对照组	
于丹丹等(2019年) ^[15]	急性胃肠炎	藿香正气口服制剂+常规治疗 vs. 常规治疗	RCT	32	1 572	1 578	临床总有效率(4分类:痊愈、显效、有效和无效;3分类:显效、有效和无效);症状(发热、腹痛、呕吐和腹泻)改善时间;不良反应
赵宏杰等(2017年) ^[16]	胃肠型感冒或感冒(外感挟湿证)	藿香正气口服制剂 vs. 西药(利巴韦林、复方氨酚烷胺胶囊、蒙脱石散)	RCT	4	132	132	临床疗效;症状(恶寒、发热、肠鸣腹泻和咽痛咽痒)缓解率;不良反应
陈垚等(2017年) ^[17]	急性胃肠炎	藿香正气丸+诺氟沙星 vs. 诺氟沙星	RCT	8	360	359	临床疗效;症状(发热、腹泻、呕吐和腹痛)缓解时间;不良反应
刘颖(2009年) ^[18]	功能性消化不良	藿香正气口服制剂 vs. 多潘立酮(或联合吉法酯)	RCT或临床对照试验	5	620		有效率(痊愈、显效、有效和无效)

表2 纳入的4篇系统评价/Meta分析的质量评价

Tab 2 Quality evaluation of the included 4 pieces of systematic review/Meta-analysis

文献	质量评价条目[是(√),否(×)]										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
于丹丹等(2019年) ^[15]	√	√	×	√	×	√	√	√	√	√	×
赵宏杰等(2017年) ^[16]	×	√	×	√	×	√	√	√	√	×	×
陈垚等(2017年) ^[17]	×	√	×	√	×	√	√	√	√	√	×
刘颖(2009年) ^[18]	×	√	×	×	×	√	×	×	√	√	×

正气口服制剂联合常规治疗与常规治疗的比较,涉及总有效率和发热缓解时间。其中,文献[15]在研究时间、纳入研究个数、患者总病例数和方法学质量方面相对最佳,因此选择文献[15]的研究作为分析的主要参考。(3)治疗功能性消化不良的1篇Meta分析^[18]中,藿香正气口服制剂与单独应用多潘立酮(或联合吉法酯)的比较,涉及临床有效率。

2.4.2 安全性:共2篇文献^[15-16]对研究中的藿香正气口服制剂不良反应进行了比较。(1)治疗胃肠型感冒的1篇文献^[16]比较了藿香正气口服制剂联合常规治疗与常规治疗的不良反应发生率。(2)急性胃肠炎方面,1篇文献^[15]涉及藿香正气口服制剂联合常规治疗与单独应用常规治疗的不良反应比较,1篇文献^[15]涉及藿香正气口服制剂联合诺氟沙星与单独应用诺氟沙星的不良反应比较。

2.5 证据分析

2.5.1 有效性:(1)治疗胃肠型感冒方面。①藿香正气口服制剂与单独应用西药比较,藿香正气口服制剂的临床有效率明显优于单独应用西药,差异有统计学意义($RR=1.20, 95\%CI=1.08\sim1.33, P=0.001\ 01$)^[16];藿香正气口服制剂在提高恶寒、发热、肠鸣腹泻等症状缓解率方面明显优于西药,差异有统计学意义($P<0.05$)^[16];改善咽痛咽痒症状方面,藿香正气口服制剂与西药相比,差异无统计学意义($P>0.05$)^[16]。②藿香正气口服制剂联合常规治疗与单独应用常规治疗比较,藿香正气口服制剂联合常规治疗的临床有效率明显优于单独应用常规治疗,差异有统计学意义($RR=1.32, 95\%CI=1.20\sim1.46, P<0.000\ 01$)^[16]。(2)治疗急性胃肠炎方面。表3为藿香正气口服制剂联合诺氟沙星与单独应用诺氟沙星的对比分析结果。藿香正气口服制剂联合常规治疗与单独应用常规治疗比较,藿香正气口服制剂联合常规治疗组患者的临床总有效率(4分类: $RR=1.24, 95\%CI=1.20\sim1.29, P<0.000\ 01$);3分类: $RR=1.28, 95\%CI=1.22\sim1.34, P<0.000\ 01$)^[15]、呕吐改善时间($WMD=-8.69\ h, 95\%CI=-10.50\sim-6.89, P<0.000\ 01$)^[15]、发热改善时间($WMD=-4.67\ h, 95\%CI=-6.26\sim-3.09, P<$

$0.000\ 01$)^[15]明显优于单独应用常规治疗的对照组患者。(3)治疗功能性消化不良方面。藿香正气口服制剂与单独应用多潘立酮(或联合吉法酯)比较,两组患者临床有效率的差异无统计学意义($OR=3.09, 95\%CI=2.01\sim4.75, P>0.05$)^[18]。

表3 藿香正气口服制剂联合诺氟沙星与单独应用诺氟沙星的对比分析结果

Tab 3 Results of comparative analysis of Huoxiang Zhengqi oral preparation combined with norfloxacin and norfloxacin alone in the treatment of acute gastroenteritis

指标名称	描述	效应量(含95%CI及P)
总有效率(4分类) ^[15]	提高临床总有效率	$RR=1.28, 95\%CI=1.03\sim1.57, P=0.02$
总有效率(3分类) ^[15]	提高临床总有效率	$RR=1.22, 95\%CI=1.16\sim1.29, P<0.000\ 01$
发热缓解时间 ^[15]	改善发热时间	$WMD=-5.66\ h, 95\%CI=-6.14\sim-5.18, P<0.000\ 01$
呕吐缓解时间 ^[17]	改善呕吐时间	$WMD=-7.43\ h, 95\%CI=-9.49\sim-5.38, P<0.01$
腹痛缓解时间 ^[17]	改善腹痛时间	$WMD=-8.39\ h, 95\%CI=-10.16\sim-6.62, P<0.01$
腹泻缓解时间 ^[17]	改善腹泻时间	$WMD=-9.73\ h, 95\%CI=-11.58\sim-7.89, P<0.01$

2.5.2 安全性:(1)治疗胃肠型感冒方面,藿香正气口服制剂联合常规治疗与单独应用常规治疗相比,安全性良好,但未作统计学差异的比较^[16]。(2)治疗急性胃肠炎方面,藿香正气口服制剂联合常规治疗与单独应用常规治疗的对比结果表明,两组患者不良反应的差异无统计学意义($OR=0.39, 95\%CI=0.14\sim1.13, P=0.08$)^[15];藿香正气口服制剂联合诺氟沙星与单独应用诺氟沙星比较,两组患者不良反应发生率相当,差异无统计学意义($OR=2.14, 95\%CI=0.50\sim9.07, P=0.30$)^[15]。

3 讨论

本研究共纳入4篇系统评价/Meta分析,文献质量一般,AMSTAR量表平均分为6.3分。(1)治疗胃肠型感冒方面:藿香正气口服制剂与单独应用西药的对比分析结果显示,藿香正气口服制剂可显著提高临床有效率,在缓解恶寒、发热、肠鸣腹泻症状方面有显著优势,差异均有统计学意义($P<0.05$),在改善咽痛咽痒方面两者疗效相当($P>0.05$);藿香正气口服制剂联合常规治疗与单独应用常规治疗的对比分析结果显示,藿香正气口服制剂联合常规治疗在临床有效率方面有显著优势,差

(下转第607页)